

Optimização do Controlo Glicémico no Contexto de EAM: Estado da Arte e Proposta de um Protocolo de Insulinoterapia Intensiva [5]

SÍLVIA MONTEIRO, PEDRO MONTEIRO, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Clínica Universitária de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (1): 49-61

RESUMO

A hiperglicemia na fase aguda de enfarte agudo do miocárdio (EAM) é um marcador de mau prognóstico a curto e longo prazo, em doentes com e sem história prévia de diabetes.

O controlo agressivo dos níveis de glicemia tem sido reconhecido em múltiplos trabalhos de referência como um importante alvo terapêutico, associado a melhoria dos resultados clínicos nesta população de doentes. Esta evidência incontornável obriga a uma nova abordagem dos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos (UCI) coronários por EAM, assumindo o controlo do metabolismo glucídico um papel central neste contexto.

A administração de insulina em perfusão endovenosa contínua a uma taxa variável é reconhecida como o método mais eficaz para atingir um controlo metabólico otimizado de forma rápida e mantida.

Os autores apresentam um protocolo original de insulinoterapia intensiva para utilização em UCI coronários, destinado a doentes diabéticos ou sem diagnóstico prévio de diabetes, internados por EAM e com glicemia capilar >180 mg/dL na admissão.

Palavras-Chave

Enfarte agudo do miocárdio; Hiperglicemia de stress; Insulinoterapia intensiva

ABSTRACT

Optimization of blood glucose control in MI patients: State of the art and a proposed protocol for intensive insulin therapy

Hyperglycemia in the acute phase of myocardial infarction (MI) is a marker of worse short- and long-term prognosis, in both diabetic and non-diabetic patients.

Aggressive control of glycemia is recognized in the literature as an important therapeutic target, being associated with a better clinical outcome in this subset of patients. This means that a new approach should be adopted in patients admitted to coronary care units due to MI, control of glucose metabolism being pivotal in this context.

Administering a continuous IV insulin infusion at a variable rate is acknowledged to be the best way to achieve rapid and sustained optimized metabolic control.

The authors present an original protocol for intensive insulin therapy to be used in coronary care units, in both diabetic and non-diabetic patients admitted due to MI and with admission blood glucose of over 180 mg/dL.

Key words

Stress hyperglycemia; Acute myocardial infarction; Intensive insulin therapy

INTRODUÇÃO

A diabetes apresenta uma incidência dramaticamente crescente em todo o mundo, emergindo como um problema de Saúde global que poderá atingir níveis de pandemia nas próximas décadas. Recentemente foi projectado que o número de doentes diabéticos poderá aumentar de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030⁽¹⁾. Para além disso, aproximadamente 197 milhões de indivíduos apresentam tolerância diminuída à glicose, na maioria dos casos devida à obesidade e à síndrome metabólica associada; estima-se que este número possa atingir os 420 milhões em 2025⁽¹⁾.

Os doentes diabéticos apresentam uma elevada incidência de síndromes coronárias agudas (SCA), correspondendo a 20-30% do número total de doentes admitidos por enfarte agudo do miocárdio (EAM)^(2,3). Devido a uma melhor abordagem terapêutica, o prognóstico de doentes com SCA melhorou significativamente ao longo dos últimos anos; contudo, os diabéticos continuam a apresentar um prognóstico mais sombrio do que os não diabéticos⁽³⁾. De acordo com os dados do *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*,⁽²⁾ as alterações do metabolismo da glicemia são muito comuns em doentes coronários e os doentes com diabetes conhecida ou recentemente diagnosticada apresentam um risco particularmente elevado de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

Diversos estudos têm demonstrado que a hiperglicemia na admissão hospitalar após SCA é um preditor independente *major* de mau prognóstico a curto e longo prazo, em doentes com e sem história prévia de diabetes.⁽⁴⁻⁹⁾ Esta evidência incontornável obriga a uma nova abordagem dos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos (UCI) coronários por SCA, sobretudo os portadores de EAM com ou sem supradesnivelamento de ST, assumindo o controlo do metabolismo glucídico um papel central neste contexto.

Os autores apresentam o estado da arte sobre diabetes, hiperglicemia e EAM e propõem um protocolo original de insulino-terapia intensiva para utilização nesta população de doentes.

INTRODUCTION

The incidence of diabetes is rising dramatically throughout the world. This global health problem is likely to reach pandemic levels in the coming decades; according to recent forecasts, the number of diabetic patients could increase from 171 million in 2000 to 366 million in 2030⁽¹⁾. An additional 197 million individuals have impaired glucose tolerance, most of them because of obesity and associated metabolic syndrome; it is estimated that this number could rise to 420 million by 2025⁽¹⁾.

Diabetic patients have a high incidence of acute coronary syndromes (ACS), and account for 20-30% of admissions for myocardial infarction (MI)^(2, 3). Although advances in treatment have significantly improved ACS prognosis in recent years, diabetic patients still have a worse prognosis than non-diabetic patients⁽³⁾. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart⁽²⁾ showed that abnormal glucose regulation is very common in coronary patients and that patients with known or recently diagnosed diabetes have a particularly high risk for fatal and non-fatal cardiovascular events.

Various studies have shown that hyperglycemia on hospital admission following ACS is a major independent predictor of worse short- and long-term prognosis, in both diabetic and non-diabetic patients⁽⁴⁻⁹⁾. This means that a new approach should be adopted in patients admitted to coronary care units due to ACS, particularly those with MI with or without ST segment elevation, being the control of glucose metabolism being pivotal in this context.

The authors describe the state of the art on diabetes, hyperglycemia and MI, and present an original protocol for intensive insulin therapy to be used in this patient population.

EFFECTS OF HYPERGLYCEMIA

Numerous studies have shown that hyperglycemia during hospitalization, irrespective of its cause, is a risk factor for increased morbidity and mortality in acute severe illnesses in both diabetic and non-diabetic patients. *De novo* hyperglycemia in patients admitted to coronary care units or to general medical or surgical wards is associated with significantly

Efeitos da hiperglicemia

Numerosos trabalhos de referência têm apontado a hiperglicemia durante o internamento, independentemente da sua causa, como um factor de risco associado ao aumento da morbilidade e mortalidade na doença aguda grave, em doentes com e sem história prévia de diabetes. A hiperglicemia *de novo* em doentes admitidos em UCI ou em enfermarias médico-cirúrgicas gerais associa-se a uma taxa de mortalidade significativamente superior à de doentes normoglicémicos ou com diabetes conhecida⁽¹⁰⁾.

De acordo com a literatura, a hiperglicemia na admissão hospitalar após SCA é um achado comum e um importante marcador de mau prognóstico clínico.⁽⁴⁻⁹⁾ Embora a definição exacta de hiperglicemia neste contexto não esteja definitivamente estabelecida, a prevalência encontrada em diversos estudos epidemiológicos situa-se entre os 25% e 50%^(4,6,9).

Numa meta-análise⁽⁴⁾ de 15 estudos, em que foi avaliada a associação entre glicemia na admissão e mortalidade, Capes *et al.* mostraram que o risco relativo de morte intra-hospitalar em doentes não-diabéticos com EAM e glicemia na admissão ≥ 110 mg/dL foi 3,9 vezes superior ao de doentes não-diabéticos normoglicémicos. Entre os doentes diabéticos, valores de glicemia na admissão ≥ 180 mg/dL estiveram associados a um aumento de 70% do risco de morte intra-hospitalar.

Em doentes com SCA, o impacto negativo da hiperglicemia no prognóstico a curto e longo prazo foi confirmado em diversos ensaios clínicos randomizados. No *Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation Estudios Clínicos Latino America* (CREATE-ECLA)⁽¹¹⁾ a taxa de mortalidade aos 30 dias foi de 6,6% e 14% nos doentes com valores de glicemia nos tercís mais baixo e mais elevado, respectivamente. No estudo *Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction* (HI-5)⁽¹²⁾ os doentes com glicemia nas primeiras 24h igual ou superior a 144 mg/dL apresentaram uma mortalidade aos 6 meses significativamente mais elevada.

A glicemia na admissão apresenta um impacto prognóstico diferente em doentes diabéticos e não diabéticos.⁽⁵⁻⁸⁾ Alguns estudos^(6,7) mostraram mesmo que a hiperglicemia na admissão após SCA pode

higher mortality than in normoglycemic patients or those with known diabetes⁽¹⁰⁾.

According to the literature, hyperglycemia on hospital admission due to ACS is a common finding and an important predictor of worse clinical outcome⁽⁴⁻⁹⁾. Although there is disagreement on the precise definition of hyperglycemia in this context, different epidemiological studies have found prevalences ranging between 25% and 50%^(4,6,9).

In a meta-analysis⁽⁴⁾ of 15 studies assessing the association between blood glucose levels on admission and mortality, Capes *et al.* found that the relative risk of in-hospital mortality in non-diabetic patients with MI and admission glucose of ≥ 110 mg/dL was 3.9 times higher than in normoglycemic non-diabetic patients. In diabetic patients, admission glucose of ≥ 180 mg/dL was associated with a 70% higher risk for in-hospital mortality.

The negative impact of hyperglycemia on short- and long-term prognosis in ACS patients has been confirmed in various randomized clinical trials. In the Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation-Estudios Clínicos Latino America (CREATE-ECLA)⁽¹¹⁾, 30-day mortality was 6.6% and 14% respectively in patients in the lowest and highest tertiles for blood glucose levels. In the Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study⁽¹²⁾, patients with blood glucose of 144 mg/dl, or more in the first 24 hours had significantly higher 6-month mortality.

Admission blood glucose has a different prognostic impact in diabetic and non-diabetic patients⁽⁵⁻⁸⁾. Some studies^(6,7) have shown that admission hyperglycemia after ACS may in fact be a stronger predictor of short-term mortality than a history of diabetes and that, in the absence of elevated blood glucose, diabetes in itself does not increase short-term mortality. A large study⁽⁶⁾ of 141 860 elderly patients hospitalized with MI showed that admission hyperglycemia is common, seldom treated, and associated with significantly higher mortality (77% versus 13% at 30 days and 46% versus 7% at one year after MI), depending on the degree of hyperglycemia. Higher blood glucose levels were associated with a significant rise in 30-day mortality in non-diabetic patients, the effect being less marked in diabetic patients.

ser um determinante de mortalidade a curto prazo mais importante do que a história de diabetes e que, na ausência de glicemia elevada, a diabetes por si não aumenta a mortalidade a curto prazo. Um grande estudo⁽⁶⁾ que envolveu 141 860 doentes idosos admitidos por EAM, mostrou que a hiperglicemia na admissão é comum, raramente tratada e associada a um aumento significativo da mortalidade aos 30 dias (de 13% para 77%) e a um ano após enfarte (de 7% para 46%), dependente do grau de hiperglicemia. Os valores elevados de glicemia associaram-se a um aumento significativo da mortalidade aos 30 dias em doentes sem diabetes, verificando-se um menor impacto nos diabéticos.

Várias explicações podem ser consideradas para esta evidência. Alguns doentes sem história conhecida de diabetes, que desenvolvem hiperglicemia em situações de *stress*, são na realidade diabéticos ou apresentam anomalias da tolerância à glicose não previamente diagnosticadas e tratadas e, desta forma, representam uma população de elevado risco cardiovascular. É actualmente reconhecido que as perturbações do metabolismo da glicose são comuns entre os doentes com EAM, estimando-se que pelo menos 25% destes doentes apresentam diabetes não previamente diagnosticada.^(2,13) Um estudo recente⁽¹⁴⁾ mostrou que dois terços dos doentes com EAM, sem diagnóstico prévio de diabetes, apresentavam anomalia da tolerância à glicose detectada na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) realizada uma semana após o evento coronário. Verificou-se, no entanto, que a ocorrência de perturbações no metabolismo da glicose foi independente dos valores de glicemia na admissão e que a hiperglicemia na admissão em doentes não diabéticos não se correlacionou com as anomalias da tolerância à glicose diagnosticadas.

É hoje claro que a hiperglicemia na fase aguda de uma SCA representa mais do que uma simples descompensação metabólica. No doente não diabético, que apresenta um estado metabólico prévio normal, são necessários níveis particularmente elevados de *stress* para que atinja o estado hiperglicémico, podendo assim a hiperglicemia traduzir a severidade e extensão da lesão miocárdica. Valores elevados de glicemia em doentes diabéticos no contexto de SCA podem traduzir apenas um mau controlo metabólico prévio e, por outro lado, são necessários níveis de

There are various possible explanations for this. Some patients without known diabetes who develop hyperglycemia in stressful conditions are in fact diabetic, or have undiagnosed and untreated impaired glucose tolerance, and are therefore at high cardiovascular risk. It is now known that abnormalities in glucose metabolism are common in MI patients, of whom at least 25% are estimated to have undiagnosed diabetes^(2, 13). A recent study⁽¹⁴⁾ showed that two-thirds of MI patients without a history of diabetes had impaired glucose tolerance on oral glucose tolerance testing one week after the coronary event. It showed, however, that abnormal glucose metabolism was independent of admission blood glucose levels and that admission hyperglycemia in non-diabetic patients did not correlate with diagnosis of impaired glucose tolerance.

It is now clear that hyperglycemia in the acute phase of ACS is more than just the result of metabolic decompensation. In non-diabetic patients, with a previously normal metabolic state, very high levels of stress are needed to cause a hyperglycemic state, and so hyperglycemia may reflect the severity and extent of myocardial damage. High blood glucose in diabetic patients in the context of ACS may simply reflect previous poor metabolic control and hence lower stress levels may be sufficient to trigger this decompensation.

Most studies have focused on the prognostic value of admission blood glucose, but continuous assessment throughout hospital stay is increasingly recognized as important, given the strong association between metabolic control during hospitalization and prognosis. Other markers of metabolic control during the acute phase of ACS have recently been described; Suleiman et al.⁽¹⁵⁾ showed that measurement of fasting blood glucose in the first 24 hours of hospitalization, together with admission blood glucose, is a stronger predictor of 30-day mortality than admission blood glucose alone.

Similarly, failure of blood glucose to normalize in the first 24 hours after admission is associated with adverse outcomes^(16, 17). A recently published study⁽¹⁶⁾ demonstrated that elevated mean blood glucose levels during hospitalization are of particular importance in any decision to institute intensive blood glucose control in hyperglycemic patients with MI.

The significance of variations in glucose

stress inferiores para induzir essa descompensação metabólica.

A maior parte dos estudos tem focado a sua atenção no valor prognóstico da glicemia na admissão; no entanto, a avaliação dos valores de glicemia ao longo do internamento tem assumido um papel importante, dada a forte associação entre o controlo metabólico neste período e o prognóstico destes doentes. Nos últimos tempos têm sido descritos outros marcadores para avaliar o controlo metabólico na fase aguda das SCA. Suleiman *et al.*⁽¹⁵⁾ mostraram que a determinação da glicemia em jejum nas primeiras 24h de internamento, em adição à glicemia na admissão, é um preditor de mortalidade aos 30 dias mais importante do que a glicemia na admissão isolada.

De igual modo, a falência da normalização da glicemia nas primeiras 24h após admissão associa-se a pior prognóstico.^(16,17) Um estudo⁽¹⁶⁾ recentemente publicado demonstrou que níveis médios de glicemia elevados durante o internamento podem ter particular interesse na decisão de instituir um controlo glicémico intensivo em doentes hiperglicémicos com EAM.

O efeito da variação da glicemia entre a admissão e as primeiras 24h foi avaliado por Goyal *et al.*,⁽¹⁷⁾ os quais mostraram que o aumento da glicemia durante as primeiras 24h de hospitalização se associa a taxas superiores de mortalidade aos 30 e 180 dias, enquanto a queda dos níveis de glicose se correlaciona com um aumento da sobrevida. A hiperglicemia persistente é, pois, um bom discriminador de mortalidade (provavelmente melhor do que a glicemia na admissão isolada).

De momento não está bem estabelecido se a hiperglicemia é um mediador ou apenas um marcador de mau prognóstico. A hiperglicemia induzida pelo stress após EAM reflecte a severidade da lesão miocárdica, assumindo um papel de relevo como marcador de prognóstico; no entanto, evidências recentes sugerem que a hiperglicemia é também um mediador de mau prognóstico, exacerbando directamente a lesão miocárdica.⁽¹⁸⁾ Níveis elevados de glicose em doentes com EAM têm sido associados a concentrações elevadas de ácidos gordos livres, resistência à insulina e redução do uso de glicose pelo miocárdio, condicionando aumento do consumo de oxigénio e agravamento da isquemia.

A hiperglicemia aguda está ainda associada a

levels between admission and the first 24 hours was examined by Goyal *et al.*⁽¹⁷⁾, who showed that increases in glucose levels during the first 24 hours of hospital stay are associated with higher mortality at 30 and 180 days, while falls are associated with improved survival. Persistent hyperglycemia is thus a good discriminator of mortality, and probably better than admission blood glucose in isolation.

It has yet to be established whether hyperglycemia is a mediator or merely a marker of worse prognosis. Stress-induced hyperglycemia following MI reflects the severity of the myocardial lesion, and is therefore an important prognostic marker; however, there is now evidence that hyperglycemia is also a mediator of worse prognosis, by directly exacerbating myocardial damage⁽¹⁸⁾. High glucose levels in MI patients have been associated with increased concentrations of free fatty acids, insulin resistance, and reduced myocardial glucose uptake, increasing oxygen consumption and thereby worsening ischemia.

Acute hyperglycemia is also associated with various other adverse effects that worsen prognosis in ACS patients, including endothelial dysfunction, platelet hyperreactivity, cytokine activation, increased lipolysis and free fatty acid generation, reduced glycolysis and glucose oxidation, increased oxidative stress and hence myocardial apoptosis, reduced microcirculatory function (no-reflow phenomenon), reduced ischemic preconditioning, and diminished insulin secretion and insulin-stimulated glucose uptake⁽¹⁸⁾.

Increased oxidative stress impairs nitric oxide-mediated vasodilation and reduces microvascular coronary blood flow. A recent study showed that acute hyperglycemia in patients with ST-segment elevation MI is associated with impaired coronary flow before reperfusion therapy and is an important predictor of absence of coronary perfusion⁽¹⁹⁾.

BENEFITS OF BLOOD GLUCOSE CONTROL

Randomized clinical trials assessing blood glucose control in ACS patients have been largely confined to diabetic patients; and their results have been inconsistent. The two main studies in

vários outros efeitos adversos, que contribuem para o prognóstico desfavorável em doentes com SCA, nomeadamente disfunção endotelial, hiperreatividade plaquetar, aumento da activação de citocinas, aumento da lipólise e dos níveis de ácidos gordos livres, redução da glicólise e oxidação da glicose, aumento do *stress* oxidativo (aumento da apoptose miocárdica), redução da função microcirculatória (fenómeno de *no-reflow*), redução do pré-condicionamento isquémico, da secreção de insulina, bem como da captação de glicose estimulada pela insulina.⁽¹⁸⁾

O aumento do *stress* oxidativo interfere com a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e reduz o fluxo sanguíneo coronário ao nível microvascular. Um estudo recente mostrou que a hiperglicemia aguda em doentes com EAM com supradesnívelamento do segmento ST está associada a redução do fluxo coronário antes da terapêutica de reperfusão e é um predictor importante de ausência de perfusão coronária.⁽¹⁹⁾

BENEFÍCIOS DO CONTROLO DA HIPERGLICEMIA

A avaliação do controlo glicémico em doentes com SCA em estudos clínicos randomizados tem sido limitada preferencialmente a diabéticos e os seus resultados têm sido inconsistentes. Até ao momento, os dois estudos mais relevantes nesta área foram os DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) 1 e 2.

O estudo DIGAMI 1^(20,21) demonstrou que a insulino-terapia intensiva (perfusão de glicose-insulina pelo menos 24h, seguida de um regime de insulina multidose administrado por via subcutânea), em doentes com EAM, permite um melhor controlo metabólico - glicemia média após 24h de tratamento 173 *versus* 210 mg/dL no grupo controlo, com um benefício significativo em termos de mortalidade após 1 e 3,4 anos de seguimento. Este foi o único estudo randomizado de controlo metabólico, envolvendo doentes com EAM, em que foi conseguida uma redução significativa da glicemia no braço da intervenção comparado com o grupo controlo e foi também o único que mostrou benefícios em termos de sobrevida, associados ao melhor controlo metabólico.

O estudo DIGAMI 2⁽²²⁾ foi desenhado para

this field to date are Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 1 and 2.

The DIGAMI 1 study^(20, 21) showed that intensive insulin therapy in MI patients (glucose-insulin infusion for at least 24 hours, followed by multidose subcutaneous insulin) improves metabolic control. Mean blood glucose levels were 173 mg/dl after 24 hours compared to 210 mg/dl in the control group and significant benefits were seen in mortality after 1 and 3.4 years of follow-up. This was the only randomized trial of metabolic control involving patients with MI to achieve a significant lowering of glucose levels in the intervention arm compared to the controls, and was also the only one to have demonstrated a survival benefit associated with better glucose control.

The DIGAMI 2 study⁽²²⁾ was designed to test three alternative therapeutic regimens: insulin-glucose infusion for the first 24 hours, followed by long-term glucose control with subcutaneous insulin (group 1); insulin-glucose infusion for the first 24 hours, followed by standard blood glucose control (group 2); and routine metabolic management according to local practice (group 3). No significant differences were found among the 1253 randomized patients, which may be attributed to the fact that a similar degree of glucose control was achieved in the three study groups. In fact, despite its initial intent, DIGAMI 2 compared different insulin therapies, rather than different intensities of glucose control. Nevertheless, the study confirmed the value of careful metabolic control in reducing mortality, since overall mortality was lower (18.4%) than expected (22.3%), which was attributed to the good metabolic control seen in groups 2 and 3.

The HI-5 study⁽¹²⁾ was the first randomized trial to include patients with hyperglycemia and without diabetes. Subjects in the intensive treatment group received insulin infusion to maintain glucose levels between 72 and 180 mg/dl. No significant differences were found in in-hospital mortality or at 3 and 6 months, although there was a significant reduction in the rate of complications. Although at first sight surprising, these results may be explained by failings in the design and implementation of the study. Mean blood glucose after 24 hours of treatment was similar in the two arms, the number of patients randomized was much lower than

testar três regimes terapêuticos alternativos: grupo 1 - perfusão de insulina e glicose durante as primeiras 24h, seguida de controlo da glicemia a longo prazo com insulina subcutânea; grupo 2 - perfusão de insulina e glicose durante as primeiras 24h seguida de controlo glicémico *standard* e grupo 3 - controlo metabólico de rotina, de acordo com a prática local. Não se verificaram diferenças significativas entre os 1253 doentes randomizados, o que poderá ser atribuído à semelhança do controlo glicémico conseguido nos 3 grupos em estudo. De facto, e ao contrário do que se pretendia inicialmente, o DIGAMI 2 comparou diferentes estratégias de insulinoterapia e não diferentes intensidades de controlo glicémico. Apesar disso, este estudo confirmou o valor do controlo metabólico criterioso na redução da mortalidade, uma vez que a mortalidade da população total foi mais baixa (18,4%) do que a esperada (22,3%), facto atribuído ao bom controlo metabólico observado nos grupos 2 e 3.

O HI-5⁽¹²⁾ foi o primeiro estudo randomizado que incluiu doentes com hiperglicemia, sem diagnóstico prévio de diabetes. Os doentes incluídos no grupo de tratamento intensivo receberam perfusão de insulina, de forma a manter os níveis de glicose sanguínea entre 72 e 180 mg/dL. Não se verificaram diferenças significativas na taxa de mortalidade intra-hospitalar, aos 3 e aos 6 meses, observando-se porém uma redução significativa na taxa de complicações. Estes resultados, à primeira vista controversos, podem ser explicados por deficiências no desenho e na implementação do estudo. O valor médio de glicemia após 24h de tratamento foi semelhante nos dois braços, o número de doentes randomizados foi muito inferior ao inicialmente previsto e, tal como no DIGAMI 2, foram estudadas duas estratégias de insulinoterapia e não dois níveis diferentes de controlo glicémico.

Dados recentes sugerem que o benefício da insulinoterapia intensiva se deve essencialmente ao controlo da hiperglicemia e não à administração de insulina exógena.^(23,24) Num trabalho⁽²⁴⁾ realizado com o objectivo de avaliar a forma como a concentração de glicose sanguínea e a dose de insulina administrada contribuíam para a mortalidade de doentes admitidos numa UCI, os autores concluíram que, para todos os valores de glicemia, o aumento da administração de insulina esteve associado a um aumento da

planned and, as in DIGAMI 2, two therapeutic strategies were studied, rather than two different levels of blood glucose control.

Recent findings suggest that the benefits of intensive insulin therapy are due mainly to glucose control rather than the administration of exogenous insulin^(23, 24). In one study aiming to assess how blood glucose levels and insulin dosage affect mortality in patients admitted to a coronary care unit, the authors concluded that increased insulin administration was associated with increased mortality for all levels of blood glucose. Others have argued that insulin infusion in physiologically tolerable doses leads to improvements in clinical outcome in critical illness⁽²⁵⁾. As well as reducing insulin resistance and glucose production by the liver, insulin has an antiarrhythmic effect and increases the energy available to ischemic myocardium through the vasodilation triggered by nitric oxide. It also has important anti-inflammatory properties: it inhibits the production of TNF- α , free oxygen radicals and intracellular adhesion molecules, and suppresses the proinflammatory NF- κ B^(25, 26).

Examination of the evidence leads us to conclude that rapid optimization of metabolic control is essential to improve prognosis in MI patients prognosis. However, unlike in other critical settings, the impact of intensive blood glucose control in MI patients is not definitely established and needs to be confirmed in randomized clinical trials specially designed for this purpose. Until then, it is important for every coronary care unit to implement simple and practical protocols that will enable rapid and sustained optimization of blood glucose control in these patients.

THERAPEUTIC APPROACH

According to the AHA's recent Scientific Statement on hyperglycemia and acute coronary syndrome⁽²⁷⁾, blood glucose levels should be closely monitored in all ACS patients, and intensive insulin therapy should be considered in those with significant hyperglycemia (plasma glucose >180 mg/dl), regardless of prior diabetes history. Although no specific therapeutic targets were defined, a reasonable goal was considered to be near-normoglycemia (between 90 and 140 mg/dl).

mortalidade. Outros autores defendem que a perfusão de insulina em doses fisiologicamente toleráveis é responsável pela melhoria dos resultados clínicos na doença aguda grave.⁽²⁵⁾ Para além da diminuição da insulino-resistência e da produção hepática de glicose, a insulina tem um efeito anti-arrítmico e contribui para o aumento da energia disponível para o miocárdio isquémico, devido à vasodilatação promovida pelo óxido nítrico. São-lhe ainda atribuídas importantes propriedades anti-inflamatórias, pela inibição da produção de TNF- α , radicais livres de oxigénio, moléculas de adesão intracelular, e pela supressão do pró-inflamatório NF κ B.^(25,26)

Após a análise da evidência disponível, parece-nos lícito concluir que a rápida optimização do controlo metabólico é essencial para melhorar o prognóstico de doentes portadores de EAM. No entanto, e ao contrário de outras populações de doentes críticos, o impacto do controlo glicémico intensivo em doentes com EAM não está definitivamente estabelecido, necessitando de ser confirmado em ensaios clínicos randomizados e bem desenhados para o efeito. Até que tal ocorra, é importante a implementação, em cada unidade de cuidados intensivos coronários, de protocolos simples e práticos que permitam a rápida e sustentada optimização do controlo glicémico nestes doentes.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

De acordo com o recente *Scientific Statement* da AHA,⁽²⁷⁾ os níveis de glicemia devem ser rigorosamente monitorizados em todos os doentes com SCA e a instituição de insulino-terapia intensiva deve ser considerada naqueles com hiperglicemia significativa (glicose plasmática > 180 mg/dL), independentemente da história prévia de diabetes. Embora não tenha sido definido um alvo terapêutico específico, a aproximação da normoglicemia foi considerada um objectivo razoável (glicemia plasmática entre 90 e 140 mg/dL).

A normalização rápida dos valores de glicemia na fase aguda de uma SCA, bem como a manutenção do controlo metabólico ao longo do período de internamento, constituem uma etapa importante da abordagem terapêutica desta população de doentes. A selecção do melhor

Rapid normalization of glucose levels in the acute phase of ACS and maintenance of metabolic control throughout hospital stay are important steps in the management of these patients. Selection of the most appropriate method of administering insulin depends on the characteristics of the patient and, in particular, of the health care team and the technical means available to them.

Subcutaneous administration of short-acting insulin in small doses, based on the results of blood glucose monitoring every 2 hours, is a particularly useful way to ensure good metabolic control in clinically stable patients. The main disadvantage of the method is unpredictability of absorption, especially in obese subjects and in the presence of altered tissue perfusion.

Administering a continuous IV insulin infusion at a variable rate is acknowledged to be the best way to achieve rapid and sustained optimized metabolic control⁽²⁷⁾. Short-acting insulin is usually administered by infusion pump, with a separate pump for glucose and potassium infusions, so that each can be adjusted according to measurements of capillary blood glucose and the patient's hydration status.

The protocol proposed here by the authors is intended for diabetic and non-diabetic patients admitted due to MI and with capillary blood glucose of >180 mg/dL at admission.

Insulin infusion should start at a rate based on the patient's weight; blood glucose levels are measured hourly and the infusion rate adjusted accordingly, using a previously established protocol (*Table I*).

This method requires experienced and motivated personnel, since rigorous monitoring of glucose levels is essential to avoid hypoglycemia, the most serious complication in this context.

It is important to maintain insulin infusion, particularly during the perfusion first 24 hours after MI, until glucose levels have stabilized; it should only be suspended if the infusion rate falls below 0.5 U/h. Intensive insulin therapy should be discontinued 30 minutes after the first dose of subcutaneous short-acting insulin, or 2 hours for intermediate-acting insulin, in order to maintain insulin cover.

It is recommended that adequate glucose concentrations be administered to ensure the patient's basal energy needs and to prevent hypoglycemia and protein catabolism. During

método de administração de insulina depende das características do doente e, sobretudo, das características da equipa prestadora de cuidados de saúde e das condições técnicas da instituição.

A administração subcutânea de insulina de acção curta, em pequenas doses, de acordo com os resultados da monitorização da glicemia, avaliada de 2 em 2 horas, é um método particularmente útil em doentes clinicamente estáveis e com bom controlo metabólico. A absorção imprevisível, sobretudo em doentes obesos e em situações que cursam com alterações da perfusão dos tecidos, constitui a principal desvantagem deste método.

Actualmente, a administração de insulina em perfusão endovenosa contínua a uma taxa variável é reconhecida como o método mais eficaz para atingir um controlo metabólico optimizado de forma rápida e mantida.⁽²⁷⁾ Utiliza-se habitualmente uma bomba infusora para a administração de insulina de acção rápida e uma bomba separada para a administração de soro glicosado e potássio, permitindo ajustar o débito de cada uma das perfusões em função das determinações da glicemia capilar e das necessidades de hidratação do doente.

O esquema agora proposto pelos autores destina-se a doentes diabéticos ou sem diagnóstico prévio de diabetes, internados por EAM e com glicemia capilar >180 mg/dL na admissão.

A perfusão de insulina é iniciada a um ritmo definido com base no peso do doente, com determinações horárias dos valores de glicemia e ajuste do débito de perfusão, de acordo com um protocolo previamente estabelecido (*Tabela 1*).

Este método exige profissionais de Saúde com experiência e motivação, uma vez que a monitorização rigorosa dos valores de glicemia é fundamental para evitar a ocorrência de hipoglicemia, a complicação mais temida neste contexto.

Particularmente durante as primeiras 24h após EAM, é importante manter a perfusão de insulina até estabilização dos valores de glicemia, preconizando-se a sua suspensão apenas se o ritmo a aplicar for inferior a 0,5 U/h. A descontinuação do regime intensivo de insulina deve ocorrer 30 minutos após a administração da primeira dose de insulina de acção rápida, por via subcutânea, ou 2 h no caso de insulina de acção intermédia, de forma a prevenir a falha de

night-time fasting, administration of a glucose infusion may be indicated in order to prevent hypoglycemia and the need to suspend insulin infusion. If the patient is on NPO, 5% glucose should be administered at 100 mL/h; if on fluid restriction, this should be changed to 10% glucose at 50 mL/h.

Insulin-glucose infusion promotes intracellular potassium transfer and hence risks hypokalemia. Therefore, in patients with normal renal function and serum potassium within reference limits, 20 mEq of potassium chloride should be added to every 1000 ml of solution. If hypokalemia is present before insulin infusion is begun, the concentration of potassium chloride should be higher, while in renal failure patients potassium levels should be carefully monitored.

After intensive insulin therapy, most patients will need to maintain glucose-lowering therapy. There are thus clear advantages in instituting a transitional insulin therapy regimen before the fixed insulin therapy that many patients will require in the last days of hospital stay and after discharge.

In the scheme proposed by the authors, to be implemented between the end of intensive insulin therapy and the beginning of a chronic treatment regimen that is usually the responsibility of the Endocrinology or Internal Medicine departments, the total number of insulin units to be administered subcutaneously is determined based on the number of units administered over the previous 24 hours. The number of units of intermediate-acting insulin to be administered at 11 pm on that day will be 80% of the total number of units infused between 11 pm and 8 am the previous night. As well as this intermediate-acting insulin, the patient will also receive short-acting insulin before breakfast, lunch and dinner. The total number of units to be administered before meals will be the same as the number of units infused between 8 am and 11 pm the previous day, divided into three equal parts and administered before each meal.

The authors consider that this protocol is a simple, practical and safe way to optimize metabolic control in patients with hyperglycemia admitted due to MI, with obvious clinical and prognostic advantages.

Tabela 1. Protocolo de insulino-terapia intensiva para doentes com EAM

Peso [kg]	Insulina U/h	Peso [kg]	Insulina U/h
50	0,8	105	1,6
55	0,8	110	1,7
60	0,9	115	1,7
65	1,0	120	1,8
70	1,0	125	1,9
75	1,1	130	2,0
80	1,2	135	2,0
85	1,3	140	2,1
90	1,4	145	2,2
95	1,4	150	2,3
100	1,5	155	2,3

- Determinar a glicemia capilar 1 h após o início da perfusão e ajustar o débito de acordo com o esquema:

Glicemia capilar (mg/dL)	Perfusão de insulina
<70	↓ 1 U/h e administrar 20 mL SG 30% (avaliar 30' depois). Se ritmo de perfusão a aplicar < 0,5 U/h, suspender e iniciar esquema insulina se em SOS
70-90	↓ 1U/h se perfusão ≥ 2 U/h ou ↓ 0,5 U/h se perfusão < 2 U/h
90-140	Manter ritmo de perfusão
140-200	↑ 1U/h , excepto se redução glicemia > 50 mg/dL na última hora
200-300	↑ 2U/h , excepto se redução glicemia > 50 mg/dL na última hora (nesse caso aumentar apenas 1U/h)
>300	↑ 2U/h e administrar bolus 5 U de insulina, excepto se redução glicemia > 50 mg/dL na última hora (nesse caso não administrar bolus)

Monitorização:

- Determinar a glicemia capilar de h/h no início e sempre que mudar o ritmo de perfusão
- Passar a determinar a glicemia de 2/2 h se não houve mudança do ritmo de perfusão após duas determinações consecutivas com 1 h de intervalo
- Passar a determinar a glicemia de 3/3 h se não houve mudança do ritmo de perfusão após duas determinações consecutivas com 2 h de intervalo
- Não parar a perfusão de insulina, excepto se ritmo a aplicar < 0,5 U/h

Table 1. Protocol for intensive insulin therapy in MI patients

Weight [kg]	Insulin U/h	Weight [kg]	Insulin U/h
50	0.8	105	1.6
55	0.8	110	1.7
60	0.9	115	1.7
65	1.0	120	1.8
70	1.0	125	1.9
75	1.1	130	2.0
80	1.2	135	2.0
85	1.3	140	2.1
90	1.4	145	2.2
95	1.4	150	2.3
100	1.5	155	2.3

- Measure capillary blood glucose 1 hour after initiation of infusion and adjust rate according to the protocol.

Capillary blood glucose (mg/dl)	Insulin infusion
<70	↓ 1 U/h and administer 20 ml of 30% glucose solution (monitor 30 min later). If infusion rate <0.5 U/h, suspend and begin subcutaneous insulin as required
70-90	↓ 1U/h if infusion rate ≥ 2 U/h or ↓ 0.5 U/h if infusion rate <2 U/h
90-140	Maintain infusion rate
140-200	↑ 1U/h , unless blood glucose falls by >50 mg/dL in the previous hour
200-300	↑ 2U/h , unless blood glucose falls by >50 mg/dl in the previous hour (in which case increase by only 1U/h)
>300	↑ 2U/h and administer 5 U bolus of insulin, unless blood glucose falls by >50 mg/dl in the previous hour (in which case do not administer bolus)

Monitoring:

- Measure capillary blood glucose every hour initially and whenever infusion rate is changed
- Then monitor glucose every 2 hours if infusion rate is unchanged after two consecutive measurements 1 hour apart
- Then monitor glucose every 3 hours if infusion rate is unchanged after two consecutive measurements 2 hours apart
- Do not suspend insulin infusion unless infusion rate <0.5 U/h

- Manter a perfusão de insulina até estabilização das glicemias (pelo menos 24h)
- Manter a perfusão até 30 minutos após a 1ª administração de insulina de acção rápida sc
- Manter a perfusão até 2h após a 1ª administração de insulina de acção intermédia

Equilíbrio hidro-electrolítico

- Se potássio entre 3,5 e 5,5 mEq/L e creatinina < 1,5 mg/dL:
- Administrar 10 mEq de KCl em 500 ml de soro polielectrolítico
- Se necessidade de maior volume de soros, diluir 10 mEq de KCl em cada 500 ml de soro a administrar
- Se potássio < 3,5 mEq ou creatinina > 1,5 mg/dL - ajustar dose de potássio
- Durante o período de jejum nocturno (23 - 8 h) administrar:
- Soro glicosado a 5%, 500 mL
- Se dieta zero:
- Perfusão de glicose 5% a 100 mL/h ou, no caso de necessidade de restrição hídrica, glicose 10% a 50 mL/h

Insulinoterapia de transição

O nº total de U de insulina a administrar por via sc é determinado com base no nº de U de insulina consumidas ao longo dos 3 últimos turnos completos:

- 80% do total de U de insulina perfundidas entre as 23 - 8h da última noite = nº de U de insulina de acção intermédia a administrar às 23h desse dia.
- 1/3 do total de U de insulina perfundidas entre as 8 - 23h = nº de U de insulina rápida a administrar antes de cada refeição

Adaptado pelos autores.²⁸

cobertura da insulinoterapia.

Recomenda-se a administração de concentrações de glicose adequadas para assegurar as necessidades basais de energia do doente e prevenir a ocorrência de hipoglicemia e catabolismo proteico. Durante o período de jejum nocturno poderá estar indicada a administração de soro glicosado de forma a evitar a hipoglicemia e consequente necessidade de suspender a perfusão de insulina. No caso de o doente se encontrar em dieta zero será necessária a administração de glicose 5% a 100 mL/h ou, em caso de necessidade de restrição hídrica, glicose 10% a 50 mL/h.

A perfusão de insulina e glicose promove a translocação intracelular de potássio, com risco de hipocaliemia. Assim, em doentes com função renal normal e valores de potássio sérico dentro dos limites de referência, deve adicionar-se 20 mEq de cloreto de potássio a cada 1000 mL de soro a administrar. No caso de existir hipocaliemia antes do início da perfusão de insulina, a concentração de cloreto de potássio a

- Maintain insulin infusion until stabilization of blood glucose (at least 24 hours)
- Maintain insulin infusion until 30 minutes after first administration of subcutaneous short-acting insulin
- Maintain insulin infusion until 2 hours after first administration of intermediate-acting insulin.

Electrolyte balance

- If potassium is between 3.5 and 5.5 mEq/l and creatinine <1.5 mg/dl:
- Administer 10 mEq of potassium chloride in 500 ml of polyelectrolyte solution
- If a greater volume of solution is needed, dissolve 10 mEq of potassium chloride in every 500 ml of solution
- If potassium <3.5 mEq or creatinine >1.5 mg/dl, adjust potassium dose
- During night-time fasting (11 pm-8 am) administer 500 ml of 5% glucose solution
- If patient is on NPO:
- Infusion of 5% glucose solution at 100 ml/h or, if on fluid restriction, 10% glucose at 50 ml/h.

Transition insulin therapy

The total number of units of insulin to be administered subcutaneously is determined on the basis of the number of units administered in the course of the last three complete shifts:

- 80% of the total number of units infused between 11 pm and 8 am of the previous night = the number of units of intermediate-acting insulin to be administered at 11 pm on that day
- One-third of the total number of units infused between 11 pm and 8 am = the number of units of short-acting insulin to be administered before each meal

Adapted by the authors from ²⁸

CONCLUSION

Hyperglycemia in the acute phase of myocardial infarction is associated with worse in-hospital and long-term prognosis. It is therefore recommended that metabolic control be assessed and optimized in these patients, in whom there are clear benefits from blood glucose control regarding improved clinical outcomes. Administering a continuous IV insulin infusion at a variable rate is acknowledged to be the best way to achieve glucose control, with a good safety profile. The authors recommend that protocols such as the one proposed in this article be implemented in all coronary care units in order to achieve rapid and safe blood glucose control in these patients.

administrar deve ser superior; pelo contrário, em doentes com insuficiência renal a administração de potássio deve ser monitorizada com precaução.

Após o período de insulino-terapia intensiva, a maioria dos doentes vai necessitar de manter terapêutica hipoglicemiante. Nesse contexto, existem claras vantagens na adopção de um esquema de insulino-terapia de transição que antecede o esquema de insulino-terapia fixa que muitos doentes irão fazer nos últimos dias de internamento e após a alta hospitalar.

No esquema agora proposto pelos autores, o qual irá vigorar entre o final da insulino-terapia intensiva e a prescrição de um regime terapêutico crónico (tarefa geralmente a cargo da Endocrinologia ou Medicina Interna), o número total de unidades de insulina a administrar por via subcutânea é determinado com base no número de unidades de insulina consumidas ao longo das últimas 24h. Neste contexto o número de unidades de insulina de acção intermédia a administrar às 23h desse dia será igual a 80% do total de unidades de insulina perfundidas entre as 23h e as 8h da última noite. Para além desta insulina de acção intermédia, o doente receberá administrações de insulina de acção rápida antes do pequeno-almoço, almoço e jantar. O número total de unidades a administrar antes das refeições será igual ao número de unidades de insulina perfundidas entre as 8 e as 23h do último dia, sendo que esse número de unidades será dividido em três partes iguais e administrado antes de cada refeição.

É opinião dos autores que este esquema constitui uma forma simples, prática e segura de

promover a optimização do controlo metabólico dos doentes com hiperglicemia na admissão por EAM, com todas as vantagens clínicas e prognósticas daí decorrentes.

CONCLUSÃO

A hiperglicemia na fase aguda do enfarte do miocárdio está associada a agravamento do prognóstico intra-hospitalar e a longo prazo, sendo actualmente recomendada a avaliação e optimização do controlo metabólico neste contexto. O impacto dos benefícios do controlo glicémico não pode ser ignorado, assumindo um papel importante na melhoria dos resultados clínicos destes doentes. A perfusão endovenosa contínua de insulina a uma taxa variável é considerada como o método mais eficiente do controlo glicémico, com um bom perfil de segurança, recomendando os autores a implementação de esquemas, como o proposto neste artigo, em todas as unidades de cuidados intensivos coronários, como forma de atingir com rapidez e segurança um bom controlo glicémico nesta população de doentes.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

SÍLVIA REIS MONTEIRO

Serviço de Cardiologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

Tel: 239 400 400 / Tlm: +351966556027

Email: silvia.reis.monteiro@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes; estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;21:1047-1053.
2. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
3. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U, for the Register of Information Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short and long-term mortality after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. A time trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission.

Heart 2007; 93:1577-83.

4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.

5. Stranders I, Diamant M, van Gelder ER, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-988.

6. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.

7. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. ; Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814-820.
8. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-1754.
9. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1-7.
10. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-1478.
11. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al.; CREATE-ECLA Trial Group. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-446.
12. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-770.
13. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;25:1990-1997.
14. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J* 2006;27:2413-2419.
15. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754-760.
16. Kosiborod M, Inzucchi S, Krumholz H, et al. Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk. *Circulation* 2008;117:1018-1027.
17. Goyal A, Mahaffey K, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27:1289-1297.
18. Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:e436-e439.
19. Timmer J, Ottervanger J, de Boer M, et al., for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:999-1002.
20. Malmberg K, DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 1997;314:1512-1515.
21. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-2632.
22. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
23. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
24. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047.
25. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endo Met* 2001;15:533-551.
26. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109: 849-854.
27. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
28. Monteiro S, Rodrigues F, Moura J, Moura J, Campos B. Abordagem perioperatória do doente diabético. *Revista Sociedade Portuguesa Medicina Interna* 2008;15:49-60.